

- [9] Für **5b** stimmen die berechneten Werte für die Singulett-Triplett-Aufspaltung sehr gut mit denen auf BD(T)-Niveau erhaltenen in Lit. [7] überein.
- [10] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [11] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [12] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [13] A. Klamt, G. Schürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [14] T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.
- [15] H.-J. Werner, P. J. Knowles, MOLPRO 2000.1, Stuttgart, Birmingham, **2000**.
- [16] M. Hanrath, B. Engels, *Chem. Phys.* **1997**, *225*, 197–202.

Bindung an E-Selektin.^[5–7] Bei den natürlichen Liganden der Selektine sind offenbar auch andere Strukturelemente in die spezifische Bindung einbezogen. Beim P-Selektin-selektiven Liganden PSGL-1 sind O-verknüpfte N-Acetyllactosamine mit Sialyl-Lewis^x-Determinaten für die Bindung wichtig, wobei eine an sauren Aminosäuren reiche und O-sulfatierte Tyrosine enthaltende Peptidsequenz beteiligt ist.^[8, 9] Beim endogenen Adhäisionsliganden ESL-1^[10, 11] für E-Selektin trägt ein N-Glycan den Sialyl-Lewis^x-Liganden. Für die Bindung an E-Selektin, das auch in der hämatogenen Metastasierung eine Rolle spielt^[2b] und z.B. spezifisch an gastrointestinale Tumorzellen bindet,^[12] ist keine solche Beteiligung von Peptidepitopen aus dem ESL-1 beschrieben worden.

ESL-1 enthält fünf potentielle N-Glycosylierungsstellen,^[11] wobei die umgebende Aminosäuresequenz im Vergleich zu jenen anderer an E-Selektin bindender Sialoglycoproteine weitgehend konserviert bleibt. So stimmt die Aminosäuresequenz 672–681 von ESL-1 **1** um das Sequon NLT mit der Sequenz 676–685 des E-Selectin-Liganden MG160^[13] überein.

-Gly-Asn-Leu-Thr-Glu-Leu-Glu-Ser-Glu-Asp 1

Synthetische Inhibitoren der Zelladhäsion: ein Glycopeptid aus dem E-Selektin-Liganden 1 (ESL-1) mit Arabino-Sialyl-Lewis^x-Struktur**

Markus Rösch, Holger Herzner, Wolfgang Dippold, Martin Wild, Dietmar Vestweber und Horst Kunz*

Professor Leopold Horner zum 90. Geburtstag gewidmet

Im Verlauf der inflammatorischen Kaskade werden die Kohlenhydrat-erkennenden Rezeptoren, P-Selektin und E-Selektin, binnen Minuten bzw. 4 bis 6 Stunden nach einem chemotaktischen Reiz auf Endothelzellen exprimiert.^[1] Das Sialyl-Lewis^x-Epitop wurde als Ligand beider Selektine identifiziert.^[2, 3]

Die Kohlenhydrat-bindende Domäne ist für das E-Selektin durch Transfer-NOE-Experimente an einem Komplex aus Sialyl-Lewis^x und einem rekombinanten E-Selektin-IgG-Fusionsprotein, Molecular Modeling-Studien^[4] und Röntgenstrukturanalyse^[5] untersucht worden. Diese Studien belegen die entscheidende Rolle des Fucoserestes des Sialyl-Lewis^x für die durch Komplexierung eines Calciumions vermittelte

In früheren Untersuchungen war für die Bindung von synthetischen Sialyl-Lewis^x-Glycopeptiden sowohl an P-Selektin^[14] als auch an E-Selektin^[15] ein modulierender Einfluss des Peptidteils auf die Kohlenhydraterkennung gefunden worden. Da der Abschnitt **1** aus ESL-1 mit seiner Häufung an sauren Aminosäuren Ähnlichkeit zur Bindungsdomäne von PSGL-1 aufweist, haben wir ihn für die Konstruktion eines synthetischen E-Selektin-Liganden ausgewählt. Ein weiteres Ziel war es, einen ähnlich wie die Sialyl-Lewis^x-Mimetika^[16] gegen enzymatischen Abbau stabileren E-Selektin-Liganden zu finden. Ein Angriffspunkt des enzymatischen Abbaus von Sialyl-Lewis^x ist die Fucosid-Bindung.^[17] Der Fucoseteil ist aber für die Bindung an E-Selektin (siehe oben) essentiell.^[4, 5]

Geprüft werden soll nun, ob das α -L-Fucosid durch ein β -D-Arabinopyranosid ersetzt werden kann, welches die drei sekundären Hydroxygruppen in gleicher räumlicher Anordnung wie das Fucosid trägt. D-Arabinose kommt in Säugetieren nicht vor, von daher sollten ihre Glycoside biologisch stabiler sein.

In der Synthese des Arabino-Sialyl-Lewis^x-Saccharids wird wie in früheren N-Glycopeptidesynthesen^[14, 15] die Azidogruppe als Schutz des anomeren Zentrums des Glucosamins verwendet.^[18] Nach dem In-situ-Anomerisierungsverfahren^[19] wird 4,6-Benzyliden-N-acetyl-glucosaminylazid **2**^[20] mit Ethylthio-2,3,4-tri-O-benzyl- α , β -D-arabinopyranosid **5** zum β -D-Arabinosyl-glucosaminazid **6** umgesetzt (Schema 1).

Wegen der hohen Säurelabilität der Arabinopyranose-Derivate muss die Tetra-O-acetyl-arabinopyranose **3**^[21] mit Ethanethiol und BF_3 -Etherat bei -15 °C umgesetzt und die Reaktionsmischung vor der Isolierung des Ethylthio-tetra-O-acetyl- α , β -D-arabinopyranosids **4** bei dieser tiefen Temperatur mit einer zu BF_3 äquimolaren Menge an Triethylamin neutralisiert werden. Aus **4** entsteht durch Umesterung mit Natriummethanolat/Methanol und anschließende Benzylie rung des Ethylthio-arabinopyranosids der Arabinosyldonor **5**.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. M. Rösch, Dipl.-Chem. H. Herzner
Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-24786
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

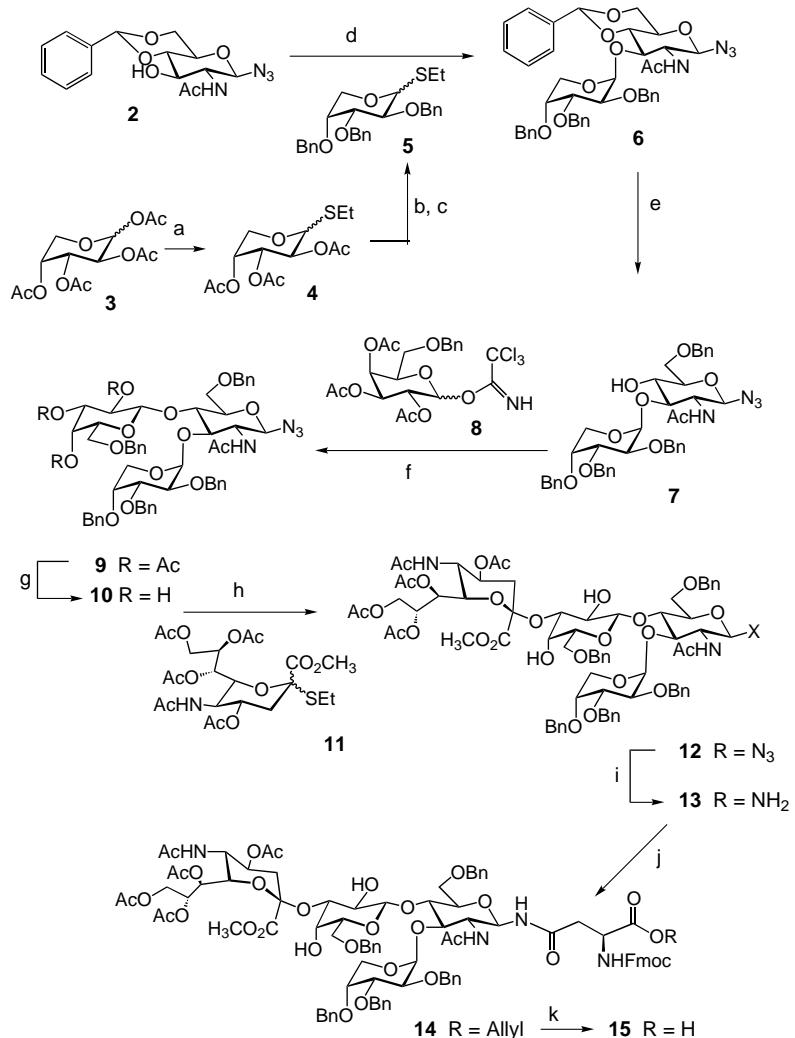
Prof. Dr. W. Dippold

Naturwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum der Universität Mainz und St. Vincenz-Hospital Mainz (Deutschland)

Dr. M. Wild, Prof. Dr. D. Vestweber

ZMBE – Institut für Zellbiologie, Universität Münster
Von-Esmarch-Straße 56, 48149 Münster (Deutschland)

[**] Diese Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.



Schema 1. a) EtSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2$, CH_2Cl_2 , -15°C , 49%; b) NaOMe , MeOH , 20°C , quant.; c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, NaH , DMF , 0°C , 88%; d) CuBr_2 , Bu_4NBr , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, 20°C , 57%; e) NaCNBH_3 , THF , HCl in Et_2O , THF , 0°C , 68%; f) TMSOTf , CH_2Cl_2 , -15°C , 2d, 49%; g) MeONa , MeOH , 93%; h) NIS , TfOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$, $-78 \rightarrow -32^\circ\text{C}$, 24 h, 56%; i) Ra-Ni , H_2 , $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1), 20°C , 94%; j) Fmoc-Asp-OAll , HATU/HOAT , N-Methylmorpholin , DMF , 69%; k) $(\text{Ph}_3\text{P})\text{Pd}$, N-Methylanilin , THF , 86% (TMSOTf = Trimethylsilyltrifluoromethansulfonat).

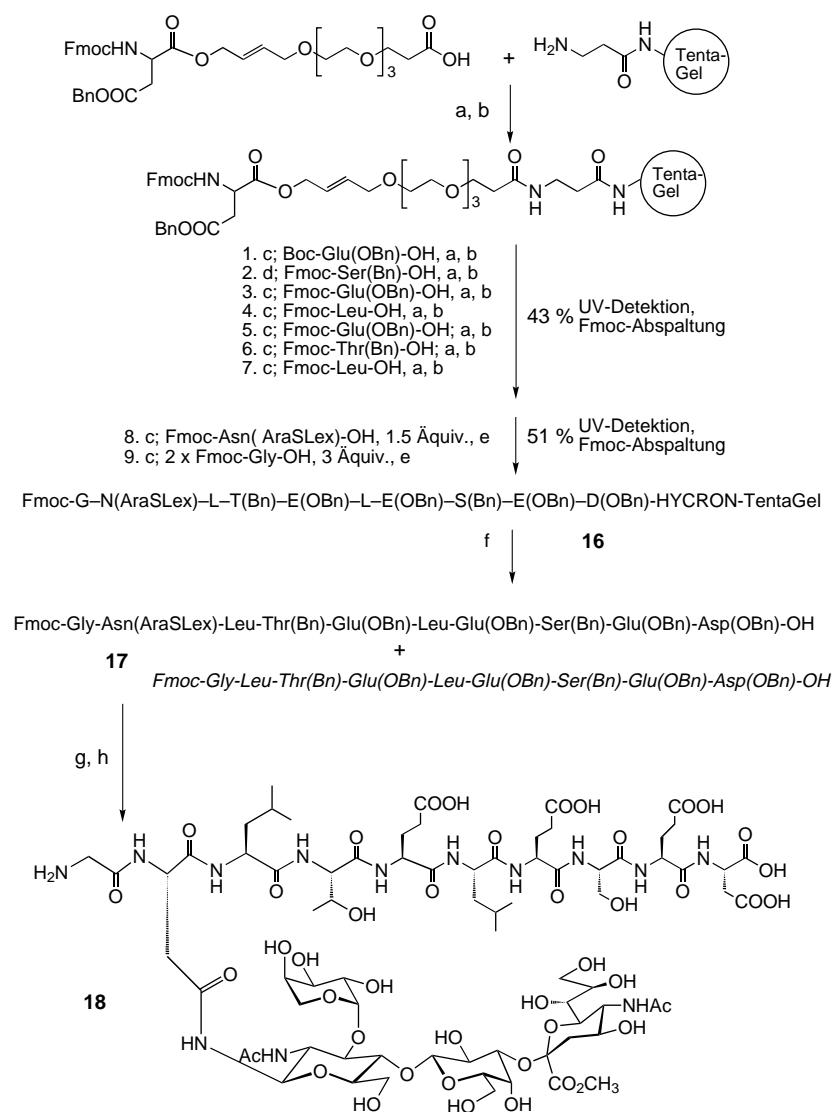
Bei der regioselektiven Öffnung des Benzylidenacetals von **6**^[22] mit Natriumcyanoborhydrid wird wegen der säurelabilen Arabinosid-Bindung HCl in absolutem Diethylether unter Dünnschichtkontrolle zutitriert. Die Galactosylierung an der reaktionsträgen 4-OH-Gruppe des Arabinosyl-glucosamin-Derivats **7** wird mit dem reaktiven Trichloracetimidat **8**^[23] vorgenommen. Vom so erhaltenen Trisaccharid **9** werden durch Zemplén-Umesterung die O-Acetyl-Gruppen entfernt.

Für die regioselektive Sialylierung an der 3'-OH-Gruppe des Arabino-Lewis^x-Derivats **10** erwies sich im Unterschied zur Synthese des Sialyl-Lewis^x-Azids^[14] nicht das Methyl sondern das Ethylthiosialosid **11** als günstigster Donor. Auch musste die Aktivierung mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) und Trifluormethansulfonsäure (TfOH)^[24] (und nicht mit Methylsulfonyl triflat) in Propionitril bei -32°C in Gegenwart von Molekularsieb, aber ohne zu röhren durchgeführt werden. Nur dann wird das Arabino-Sialyl-Lewis^x-Azid **12**^[25] (nach zweimaliger Chromatographie) in zufriedenstellender Aus-

beute erhalten. Durch Hydrogenolyse des Azids über neutral gewaschenem Raney-Nickel^[26] erhält man das Arabino-Sialyl-Lewis^x-Amin **13**, welches nach Isolierung direkt mit Fmoc-Asparaginsäure- α -allylester^[27, 28] unter der Einwirkung von [2-*O*-(1-H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat] (HA-TU)^[29] und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT) zum *N*⁴-[Arabino-Sialyl-Lewis^x]-Asparagin-Konjugat **14** umgesetzt wird. Durch Pd^{10} -katalysierte Allylesterspaltung mit *N*-Methylanilin als Allylabfangnucleophil^[30] wird der Arabino-Sialyl-Lewis^x-Asparagin-Baustein **15**^[31] für die Glycopeptidsynthese gewonnen.

Die Festphasensynthese der Glycopeptid-Partialsequenz **1** aus ESL-1 mit der Arabino-Sialyl-Lewis^x-Seitenkette an Asn⁶⁷³ wird am allylischen HYCRON-Anker^[32] an TentaGel-Harz^[33] durchgeführt (Schema 2). In der bereits beschriebenen Weise^[32, 34] wird Fmoc-Asparaginsäure- β -benzylester über den allylischen Anker an mit β -Alanin als Standardaminoäure beladenes TentaGel gebunden. Mit Ausnahme der ersten Kettenverlängerung wird die Festphasensynthese nach der Fmoc-Strategie vorgenommen, wobei die Seitenkettenfunktionen der Aminosäure-Bausteine benzylgeschützt sind. So wird vermieden, dass durch abschließende acidolytische Schutzgruppenabspaltungen die empfindliche β -Arabinosyl-Bindung angegriffen wird. Zur Bildung des polymergebundenen Dipeptids wird allerdings Boc-Glutaminsäure- β -benzylester ($\text{Boc} = \text{tert-Butoxycarbonyl}$) eingesetzt, weil so nach Abspaltung der Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) die unerwünschte Ablösung des Peptids^[32, 34] als Diketopiperazin^[35] vermieden wird. Die ersten sieben Kupplungen werden mit jeweils vier Äquivalenten *N*-geschützter Aminosäure und [2-*O*-(1-H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat] (TBTU),^[36] 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und *N*-Methylmorpholin vorgenommen. Daran schließt sich eine Acetylierung ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$) an. Die Abspaltung der Fmoc-Gruppe erfolgt jeweils mit Morphin/DMF und wird UV-spektrometrisch verfolgt. Die UV-Analyse der Fmoc-Abspaltungslösung zeigt, dass die Kupplung des *O*-Benzyl-threonin-Bausteins mit dem Glutaminsäure- β -benzylester unvollständig verlief, was vermutlich auf eine Rückfaltung zurückzuführen ist.

Zur Kupplung mit dem Arabino-Sialyl-Lewis^x-Baustein **15** standen nur 1.5 Äquivalente dieser komplexen Komponente zur Verfügung. Die Kupplungszeit wurde daher von 15 h auf 36 h ausgedehnt und, wie bei der anschließenden Kondensation mit Fmoc-Glycin, das reaktive Kupplungsreagenz HA-TU/HOAT verwendet. Nach den beiden letzten Kupplungen wurde nicht acetyliert, um zu vermeiden, dass die in der Regel unvollständig ablaufende Acetylierung der 2- und 4-OH-Gruppen der Galactose zu Produktgemischen führt. Auch erwies sich die vollständige Abspaltung dieser O-Acetylgruppen stets als problematisch.^[28]



Schema 2. a) TBTU, HOEt, *N*-Methylmorpholin, DMF; b) Ac₂O, Pyridin; c) Morpholin/DMF (1:1); d) TFA/CH₂Cl₂ (1:1); e) HATU/HOAT, *N*-Methyl-morpholin, DMF, (Ph₃P)₄Pd, *N*-Methylanilin, DMF, DMSO, 3 d, Gesamtausbeute des Gemisches 22%; g) Pd(OH)₂/H₂, MeOH, Dioxan, AcOH, 10 d; h) NaOH, H₂O, pH 10.5, 24 h (Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl).

Durch Palladium(0)-katalysierte Spaltung des allylischen HYCRON-Ankers in **16** in Gegenwart von *N*-Methylanilin als Allylfänger^[30] wird das Glycopeptid **17** im Gemisch mit dem Nonapeptid, welchem der Glycosyl-Asparagin-Baustein fehlt, gewonnen. Wegen der geringen Löslichkeit dieser Mischung in für die HPLC geeigneten Lösungsmitteln ist die Trennung schwierig. Deshalb werden nach dem Ausschütteln der Lösung in Dichlormethan die Benzylester, -ether und die Fmoc-Gruppe hydrolytisch in Methanol, 1,4-Dioxan, Essigsäure entfernt und die O-Acetylgruppen sowie der NeuNAc-Methylester in wässriger NaOH bei pH 10.5 hydrolysiert. Vom so erhaltenen Produktgemisch (Gesamtausbeute 22%) werden durch RP-HPLC unpolare Verunreinigungen entfernt. Durch zweimalige Ausschlusschromatographie an Sephadex G15 unter NMR-Kontrolle erhält man das reine Arabino-Sialyl-Lewis^x-Glycopeptid **18** aus ESL-1.^[37]

In einem statischen Assay wird die Inhibition der Adhäsion von 32Dc3-Zellen (neutrophile Maus-Zelllinie) an ein E-Selektin-IgG-Konstrukt^[38] in Gegenwart von Sialyl-Lewis^x

als Standard-Ligand ($IC_{50} \approx 1$ mm), eines dienen Sialyl-Lewis^x-Glycyclooctapeptids^[39] ($IC_{50} \approx 0.8$ mm), von vollständig deblockiertem Arabino-Sialyl-Lewis^x-Asparagin-Konjugat **15** ($IC_{50} \approx 2.6$ mm), eines RGDA-Arabino-Sialyl-Lewis^x-Glycopeptids^[39] ($IC_{50} \approx 2.2$ mm) und des Arabino-Sialyl-Lewis^x-ESL-1-Glycodecapeptides **18** ($IC_{50} \approx 0.12$ mm) ermittelt. Dabei zeigt sich, dass **18** ein effektiver Inhibitor ist und im Vergleich zum einfachen, völlig deblockierten Asparagin-Konjugat (deblockiertes **15**) eine mehr als 20-fache und zu den Sialyl-Lewis^x-Liganden eine ca. 10-fach höhere Affinität zu E-Selektin aufweist. Der Einfluss der Peptid-Kette auf die E-Selektin-Bindung wird auch durch Vergleich des RGDA- mit dem ESL-1-Glycopeptid deutlich, da letzteres eine ca. 19-mal stärkere Inhibition der Adhäsion der neutrophilen Zellen am E-Selektin bewirkt. Daraus kann man schließen, dass die Sequenz **1** aus dem ESL-1 biologische Bedeutung für die Bindung des Liganden an das Selektin haben könnte. Außerdem belegen diese Befunde, dass Arabino-Analoga zum Sialyl-Lewis^x^[40] wirksame, metabolisch aber stabilisierte Inhibitoren der inflammatorischen Kaskade und der Invasion metastasierender Tumorzellen bilden können.

Eingegangen am 14. Mai 2001 [Z 17107]

- [1] M. P. Bevilacqua, E. Butcher, B. Furie, R. S. Gallatine, M. Gibrone, J. Harlan, K. Kishimoto, L. Lasky, R. P. McEver, J. C. Paulson, S. D. Rosen, B. Seed, M. Spiegelman, T. A. Springer, L. Stoolman, T. Tedder, A. Varki, D. Wagner, I. Weissmann, G. Zimmerman, *Cell* **1991**, 67, 233.
- [2] a) M. L. Philips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singhal, S. Hakamori, J. C. Paulson, *Science* **1990**, 250, 1130; b) G. Walz, A. Aruffo, W. Kolanus, M. Bevilacqua, B. Seed, *Science* **1990**, 250, 1132; c) J. B. Loewe, L. M. Stoolman, R. P. Nair, R. D. Larsen, T. L. Behrend, R. M. Marks, *Cell* **1990**, 63, 475.
- [3] M. J. Polley, M. L. Philips, E. Wagner, N. Nudelman, A. K. Singhal, S. Hakamori, J. C. Paulson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 6224.
- [4] K. Scheffler, B. Ernst, A. Katopodis, J. L. Magnani, W. T. Wang, R. Weisenmann, T. Peters, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1841.
- [5] W. S. Somers, J. Tang, G. D. Shaw, R. T. Camphausen, *Cell* **2000**, 103, 467, zit. Lit.
- [6] B. K. Bradley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivastava, C. Foxall, Y. Oda, A. Hasegawa, *Glycobiology* **1992**, 233, 125.
- [7] T. P. Kogan, B. M. Revelle, S. Trapp, D. Scott, P. J. Beck, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 14047.
- [8] D. Sako, K. M. Comess, K. M. Barone, R. T. Camphausen, D. A. Cummings, G. D. Shaw, *Cell* **1995**, 83, 323.
- [9] A. Leppänen, P. Metha, Y.-B. Ouyang, T. Ju, J. Helin, K. L. Moore, J. van Die, W. M. Canfield, R. P. McEver, R. D. Cummings, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 24838.
- [10] A. Levinovitz, J. Mühlhoff, S. Isenmann, D. Vestweber, *J. Cell. Biol.* **1993**, 121, 449.
- [11] M. Steegmaier, A. Levinovitz, S. Isenmann, E. Borges, M. Lenter, H. P. Kocher, B. Kleuser, D. Vestweber, *Nature* **1995**, 373, 615.

- [12] B. M. Wittig, R. Thees, H. Kaulen, K. Gott, E. Bartnik, C. Schmitt, K.-H. Meyer zum Büschchenfelde, W. Dippold, *Int. J. Cancer* **1996**, *67*, 80.
- [13] J. O. Goutas, Z. Mourelatos, A. Stieber, B. Fleischer, N. K. Goutas, *J. Cell Sci.* **1995**, *107*, 529.
- [14] U. Sprengard, G. Kretzschmar, E. Bartnik, C. Hüls, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 990.
- [15] U. Sprengard, M. Schudok, W. Schmidt, G. Kretzschmar, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 359; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 321.
- [16] a) H. C. Kolb, B. Ernst, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1879; b) Review: P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300; Glycomimetika als E-Selektin-Inhibitoren: c) M. De Vleeschauer, M. Vaillancourt, N. Goudreau, Y. Guindon, D. Gravel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1109; d) T. Tsukida, Y. Hiramatsu, H. Tsujishita, T. Kiyo, M. Yoshida, K. Kurokawa, H. Moriyama, H. Ohmoto, Y. Wada, T. Saito, H. Kondo, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3534, zit. Lit.
- [17] S. W. Johnson, J. A. Alhadeff, *Comp. Biochem. Physiol. Part B* **1991**, *99*, 479.
- [18] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1697.
- [19] a) R. U. Lemieux, K. B. Hendricks, R. V. Stick, J. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056; b) S. Sato, M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, C6.
- [20] C. Unverzagt, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 570.
- [21] J. Kuszman, L. Vargha, *Rev. Chim. Acad. Repub. Pop. Roum.* **1962**, *7*, 1025 [*Chem. Abstr.* **1964**, 5737h].
- [22] P. J. Garegg, H. Hultin, S. Wallin, *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 97.
- [23] R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731.
- [24] R. K. Jain, R. Vig, R. D. Locke, A. Mohammad, K. L. Matta, *J. Chem. Soc.* **1996**, 65.
- [25] **12**: $[\alpha]_D^{25} = -66.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ [$^1\text{H}-^1\text{H-COSY}$, $[^1\text{H}-^{13}\text{C-COSY}]$, (CDCl_3): $\delta = 2.03$ (m, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{vic}} = 5.4$ Hz, 1H, H-3a, Sial); 2.71 (dd, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{vic}} = 4.4$ Hz, 1H, H-3b, Sial); 4.18–4.26 (m, $J_{\text{gem}} = 12.6$ Hz, $J_{9''-8''} = J_{3''-4''} = 2.7$ Hz, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, 3H, H-9b, Sial, H-1, GlcNAc, H-3, Gal); 4.62 (d, $J_{1'',2''} = 7.9$ Hz, 1H, H-1, Gal); 5.25 (d, $J_{1,2} = 3.1$ Hz, 1H, H-1, Ara).
- [26] H. Kunz, W. Pfengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039.
- [27] A. Trzeciak, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4557.
- [28] K. Peilstöcker, H. Kunz, *Synlett* **2000**, 820; K. Peilstöcker, H. Kunz, *Synlett* **2000**, 823.
- [29] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397.
- [30] M. Ciommer, H. Kunz, *Synlett* **1991**, 583.
- [31] **14**: $[\alpha]_D^{25} = -38.80$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 100.6 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$, [DEPT], (CDCl_3): $\delta = 47.04$ (Fmoc-C-9); 49.56 (C-5, Sial); 50.22 (C-2, GlcNAc); 81.35 (C-1, GlcNAc); 97.75 (C-2, Sial); 100.10, 100.24 (C-1, Ara, C-1, Gal).
- [32] O. Seitz, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2638.
- [33] E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Proteins* **1986**, *3*, 3; Markenzeichen der Rapp-Polymere, Tübingen, Germany.
- [34] S. Keil, C. Claus, W. Dippold, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 366.
- [35] M. Rothe, J. Mazanek, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *84*, 293.
- [36] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.
- [37] **18**: $[\alpha]_D^{25} = -47.2$ ($c = 0.90$, H_2O). 400 MHz, $^1\text{H-NMR}$, (D_2O): $\delta = 1.19$ (d, $J_{4,3} = 6.2$ Hz, 3H, Thr); 4.55 (d, $J_{1'',2''} = 7.6$ Hz, 1H, H-1, Gal); 5.06 (d, $J_{1,2} = 10$ Hz, H-1, GlcNAc); 5.16 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1, Ara); 100.6 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$, (D_2O), [DEPT]: $\delta = 77.11$ (C-1, GlcNAc); 98.82, (C-1 Ara), 99.81 (C-2, Sial); 101.58 (C-1, Gal); Quadropol-ESI-MS: $m/z = 972.88$ ($(M+2\text{Na}^++\text{Li}^+-\text{H}^+)/2$, ber.: 972.87).
- [38] M. Hahne, U. Jäger, S. Isenmann, R. Hallmann, D. Vestweber, *J. Cell Biol.* **1993**, *121*, 655.
- [39] Die Synthesen dieser Verbindungen werden an anderer Stelle beschrieben.
- [40] J. Y. Ramphal, Z.-L. Zheng, C. Perez, L. E. Walker, S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459, beschreiben eine fünffach geringere Affinität eines Arabino-Sialyl-Lewis^x- im Vergleich zum analogen Sialyl-Lewis^x-Saccharid; Die Synthese des Saccharids ist weder dort (siehe Ref. [12] daselbst) noch an anderer Stelle angegeben.

Monolithische Materialien: neue Hochleistungsträger für permanent immobilisierte Metathesekatalysatoren

Monika Mayr, Betina Mayr und Michael R. Buchmeiser*

Die Olefinmetathese in all ihren Variationen zählt heute zu den wichtigsten C-C-Verknüpfungsreaktionen.^[1] Während die ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP) sowie die acyclische Dienmetathesepolymerisation (ADMET) neue wichtige Akzente in der Polymerchemie und in den Materialwissenschaften setzen, finden vor allem die Kreuzmetathese (CM) sowie die Ringschlussmetathese (RCM) weite Anwendung in der Organischen Chemie.^[2] Die dafür eingesetzten Molybdän- und Rutheniumalkylidene (letztere vor allem mit Liganden auf der Basis N-heterocyclischer Carbene, NHC-Liganden) fanden dabei bis vor kurzem nur in der Homogenkatalyse Verwendung.^[3] Die ersten heterogenen Rutheniumsysteme wurden bereits von Grubbs et al. beschrieben, erwiesen sich aber vor allem in der Polymerisation als wenig tauglich.^[4] Während inzwischen auch einige nicht permanent immobilisierte Grubbs-Katalysatoren bekannt sind,^[5–7] stellt das von Blechert et al. beschriebene System im Wesentlichen den einzigen mehrmals recyclierbaren heterogenen Grubbs-Katalysator dar.^[8] Ungeachtet der guten Katalysatedaten die damit vor allem in der RCM erreicht werden können, suchten wir einen Zugang zu heterogenen Metathesekatalysatoren. Als Zielsetzung galt es, die Vorteile der Homogen- und der Heterogenkatalyse zu vereinen, dabei jedoch die für viele heterogene Systeme typischen Nachteile wie diffusionkontrollierte Reaktionen, Ausbluten des Katalysators etc. zu umgehen. Als Ligandsystem erschienen dafür NHC-Liganden wiederum als besonders attraktiv. Diese bilden zum einen hoch aktive Rutheniumcarbene,^[9–12] zum anderen sind die entsprechenden „gemischten“ Phosphan-NHC-Komplexe sehr stabil, wobei der dissoziierende Ligand ausschließlich das schwächer gebundenen Phosphan ist. Dies wiederum lässt eine erhöhte Stabilität und ein verringertes Ausbluten des heterogenen Systems erwarten. Überdies sollte durch die Herstellung druckstabilier Träger ein prinzipieller Zugang zu Einweg-Kartuschen systemen und Mehrweg-Reaktorbett systemen geschaffen werden können. Während diese Zielsetzungen mit klassischen organischen Trägern wie durch Divinylbenzol quervernetztem Polystyrol (PS-DVB) nur schwer realisiert werden können, konnten wir die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet organischer monolithischer Materialien für diese Zwecke zu nutzen. Durch radikalische Polymerisation hergestellte monolithische Materialien sind seit den 70er Jahren

[*] A. Univ.-Prof. Dr. M. R. Buchmeiser, M. Mayr, Mag. B. Mayr
Institut für Analytische Chemie und Radiochemie
Universität Innsbruck
Innrain 52a, 6020 Innsbruck (Österreich)
Fax: (+43) 512-507-2677
E-mail: michael.r.buchmeiser@uibk.ac.at

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.